

T.D
4
Tesis
1117

CONSULTA EN SALA

UNIVERSIDAD DEL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

BUENOS AIRES

ARGENTINA

T E S I S D E D O C T O R A D O E N M E D I C I N A

TITULO: "PROTOCOLOS TERAPEUTICOS CLINICOS,
SU METODOLOGIA Y APLICACION EN MEDICINA"

AUTOR : CARLOS ANTONIO ALVAREZ BERMUDEZ

FECHA : AÑOS 1983 - 1985

PADRINO
DE TESIS: PROF. Dr. MATIAS MARTINEZ



CONSEJERO
EN TEOLOGIA
Y FILOSOFIA: R.P. Dr. VICTOR MARANGONI S.J.

USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

LUGAR DE
ADSCRIPCION: Cátedra de Farmacología Clínica, Facultad de
Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Ai-
res.

LUGAR DE
REALIZACION: Hospital Cir.My "Dr.Cosme Argerich", Hospital
Militar Central, Buenos Aires.

Liga Argentina de Lucha Contra el Cáncer
(LALCEC), Buenos Aires.



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

A LA MEMORIA DE MI PADRE
A JOSEFINA.

I N D I C E

Pág.

- PROLOGO.-----	--
- CAPITULO I: INTRODUCCION -----	1
- CAPITULO II: INVESTIGACION CLINICO-FARMACOLOGICA DE LAS DROGAS.-----	4
- CAPITULO III: MODELO DE PROTOCOLO TERAPEUTICO CLINICO.-----	18
- CAPITULO IV: EXPERIENCIA INTERNACIONAL-----	29
- CAPITULO V: EXPERIENCIA NACIONAL.-----	45
- CAPITULO VI: EXPERIENCIA DEL AUTOR.-----	70
- CAPITULO VII: EFECTOS DESEABLES Y ADVERSOS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLASICA.---	153
- CAPITULO VIII: CONCLUSIONES.-----	163
- CAPITULO IX: BIBLIOGRAFIA.-----	170



P R O L O G O

- El Hombre siempre es Persona, nunca objeto.

Pío XII, Septiembre de 1952

(Alocución a los participantes del Congreso Médico Internacional en Roma).

- Es la Medicina la que debe estar al servicio del Hombre y no ser el hombre un instrumento al servicio de la ciencia.

Pablo VI, Octubre de 1970.

(Carta al Congreso de la Federación de las Asociaciones Médicas Católicas realizado en Washington, D.C.).



- La Ciencia es también un camino hacia lo verdadero, porque en ella se desarrolla la razón, que es dada por Dios.

Juan Pablo II, Noviembre de 1980

(Discurso a universitarios en Colonia, Alemania).



El autor de esta Tesis de Doctorado, agradece a los directivos y docentes de la Facultad de Medicina y del Rectorado de la Universidad del Salvador, como así también a todos aquellos que hayan contribuido a su realización.

Para su desarrollo se contó, especialmente, con la orientación del Vicerrector de Formación, R.P. Dr. VICTOR MARANGONI S.J., y del Prof. Dr. MATIAS MARTINEZ, padrino de esta Tesis.

A todos, el autor les expresa su reconocimiento.

CAPITULO I

I N T R O D U C C I O N



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

Los Protocolos Terapéuticos Clínicos, están ligados a una importante rama de la Medicina: la Farmacología Clínica, y se ocupan del estudio sistematizado de la acción terapéutica de los medicamentos en el hombre.^{1 7 10}

En las tres últimas décadas, el interés por los protocolos terapéuticos clínicos han conocido los cambios a que están sujetos todos los métodos nuevos de tecnología científica.²⁹ Al principio, este tipo de estudios -consistentes en la adopción de un estricto régimen de aplicación, control y seguimiento en el uso de nuevos fármacos o de nuevas combinaciones de fármacos- encontraron resistencias, pues representaban una innovación.^{2 13 15} Algunos médicos dudaron o no estaban dispuestos a prescindir de su juicio clínico personal en la elección y aplicación del tratamiento a cada uno de los pacientes. Posteriormente, cuando la randomización pasó a ser considerada como norte para los problemas científicos de evaluación del tratamiento, los protocolos comenzaron a adquirir su valor actual de norma definitiva para demostrar la eficacia terapéutica.^{16 30 31} Sin embargo, existen todavía reducidos sectores con desinformación o inhabilidad para llevar a la práctica esta disciplina.⁵⁸

La presente tesis postula aportar datos y experiencias sobre los protocolos clínicos terapéuticos, demostrando que estos constituyen un moderno método científico que posibilita la concreción de estudios éticamente apropiados, logísticamente viables, y clínicamente adecuados.

No se pueden objetar las virtudes clínicas de los estudios randomizados bien planeados y debidamente realizados.⁸ Ofrecen un punto de referencia científico para las respuestas a preguntas sobre la utilidad de una sustancia terapéutica en comparación con otra. De los distintos métodos de evaluación disponibles, los protocolos controlados son el único procedimiento que tiene a la vez las siguientes ventajas científicas: 1) se comparan agen-

tes concomitantemente en la misma situación médica y durante el mismo intervalo de tiempo, 2) se recogen datos según planes especiales, preparados antes de iniciarse el estudio y 3) se asignan al azar los tratamientos comparados, para contribuir así a eliminar en la máxima medida posible, las eventuales imperfecciones metodológicas.^{33 43 44 45}

Si se aprecia cabalmente que una cuestión terapéutica puede estudiarse mediante un protocolo y si el estudio puede planearse y efectuarse de modo que responda de hecho a dicho planteo, sus resultados serán lo mejor que la ciencia médica actual puede ofrecer para evaluar el tratamiento clínico. Sin embargo, no se debe olvidar que los problemas reales -materiales y espirituales- que afectan a los pacientes, sumados a las cuestiones técnicas de la clínica, son difíciles y demasiados complejos como para que se suponga que se los podrán resolver con la aplicación de una sola metodología, por más depurada que la misma sea.

Lo dicho nos indica que para ejercitar esta metodología, se deberá tener como primordial el hecho por el cual la Terapéutica Médica está producida por y para ser destinada al hombre. La ética de su desarrollo y aplicación, se concretará a manera ideal, solamente identificándose con la afirmación que expresa que el hombre es una creación de Dios.^{62 69 70 71 78 81}

En los distintos capítulos que conforman esta tesis, expondrán los siguientes conceptos:

En el Capítulo I, se plantean los lineamientos y características generales de la tesis y se presentan los postulados de la misma; en el Capítulo II, se desarrolla conceptual y teóricamente la metodología que se utiliza actualmente para la investigación clínica de las drogas; en el Capítulo III, se expone un modelo genérico de Protocolo Clínico Terapéutico y se detallan los

pasos a seguir para su concreción; el Capítulo IV presenta la experiencia internacional en la materia, transcribiendo (incluyendo los protocolos y formularios originales) modelos de protocolos terapéuticos realizados en Estados Unidos; en el Capítulo V se detallan las experiencias clínicas realizadas en el país utilizando drogas sintetizadas en el extranjero; el Capítulo VI describe la normatización y metodología utilizada por el autor de esta tesis para realizar este tipo de estudios y detalla su experiencia en los dos Centros principales donde se desarrolló su labor.

En el Capítulo VII se explican las pautas de orientación y consejos prácticos, dirigidos a los pacientes -y a sus familiares- que se encuentran bajo tratamiento clínico con drogas.

En el Capítulo VIII se presentan las Conclusiones de la Tesis y finalmente el Capítulo IX contiene la Bibliografía.



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR



4.



CAPITULO II

INVESTIGACION CLINICO FARMACOLOGICA DE LAS DROGAS

USAL
UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

En este Capítulo se exponen las características generales que corresponden a la metodología que se utiliza para la investigación clínica de las drogas.^{8 9} Se tomará como ejemplo, el desarrollo de un esquema dedicado a drogas antineoplásicas.^{22 36 37 39} Similares conceptos pueden ser aplicables a otros tipos de fármacos.^{10 16}

INTRODUCCION.

La farmacología clínica es una disciplina relativamente nueva en el campo de la medicina;⁶ su aparición ha permitido eliminar gran parte de los conceptos empíricos y subjetivos que solían ser el común denominador en la aplicación de fármacos.¹ Al presente se puede suministrar un fármaco con considerables garantías, ya que para que éste llegue a la comercialización, debe pasar por innumerables pruebas por las que se controla tolerancia humana como así también su potencial terapéutica.^{10 35 36 37}

Actualmente, dicha disciplina ocupa un lugar de relevancia en el reconocimiento médico, pero sigue siendo aún una ciencia joven en la cual no se han agotado las posibilidades de perfeccionamiento.^{7 16 60}

Todos los estudios clínicos de fármacos nuevos deben acatar principios éticos y habrán de ser aprobados por comités de revisión, los que velarán especialmente por el cumplimiento estricto de las pautas acordadas para desarrollar cada uno de los protocolos en estudio.^{13 71 77} El diseño y ejecución de tales protocolos solo pueden estar a cargo de equipos especializados y con reconocida idoneidad en el tema. En oncología estas premisas adquieren carácter relevante, dada la potencialidad terapéutica y tóxica de las drogas utilizadas.^{21 22 36 38 50 53}

DESARROLLO.

Se llama nueva droga a toda nueva sustancia que se purifique o aísle a partir de elementos naturales, síntesis total de un nuevo producto, modificación de estructuras químicas de otras drogas ya existentes o cuando la explotación de nuevas vías de administración y posología modifiquen las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de drogas ya reconocidas.

Los pasos seguidos en la investigación de una nueva droga, se dividen en una primera etapa llamada preclínica, en la que se llevan a cabo estudios cualicuantitativos farmacocinéticos, de toxicidad, como así también teratogénicos, mutagénicos y de carcinogénesis.⁵⁶ En estos estudios se utilizan especies animales diversas, siendo para el caso de las especialidades oncológicas aceptados como suficientes los estudios de toxicidad, teratogénesis y mutagénesis, realizados en ratones (Tabla 1).⁵⁷

Una vez completados los estudios preclínicos, se pasa a la etapa clínica, en la cual se produce por primera vez la incorporación del fármaco en el hombre, dividiéndose ésta en tres fases.

Fase 1. La fase 1 informa sobre la tolerancia humana de un fármaco, cuyas acciones biológicas han sido observadas en animales de experimentación.^{35 60}

TABLA I *

ESTUDIOS CON NUEVAS DROGAS ANTINEOPLASICAS

Síntesis de la droga

Estudios en animales de experimentación
(modelos tumorales)

Etapa preclínica	Efectos sobre la masa tumoral, su relación con dosis	Toxicidad Mutagénesis Teratogénesis	Farmacodinamia. Farmacocinética.
Escasos pacientes	Fase I		Farmacocinética, toxicidad, dosis máxima tolerada, vía de administración más adecuada, efectos terapéuticos.
Limitado número de pacientes.	Fase II		Protocolos investigativos, evaluación de potencial terapéutico y tolerancia humana.
Etapa clínica	Estudios comparativos. Protocolos adecuados. Correcta evaluación.	Fase III	
		Ensayo semejante a la utilización de la droga en clínica. Comparación del protocolo con otro conocido o de dos ramas del mismo.	

* Modificado de Holland y Frei: Cancer Medicine, 2nd Edition, 1982; Lea and Febirger, Philadelphia. Pag. 648.

Hasta esta instancia se cuenta con datos farmacocinéticos y farmacodinámicos que se extraen durante la etapa preclínica, pero debido a la gran variabilidad entre las especies animales, es poco posible poder predecir que sucederá en el hombre. El estudio se lleva en sujetos voluntarios sanos los cuales son internados para ser vigilados estrictamente.

En oncología debido al tipo de drogas empleadas, estos ensayos se llevan a cabo en pacientes neoplásicos a los cuales se les han realizado las medicaciones efectivas para su patología sin resultado alguno. Estos estudios se efectúan con consentimiento previo del paciente. Estos estudios raramente se llevan a cabo en nuestro país realizándose si con frecuencia en centros altamente entrenados para ello, como en EE.UU. y algunos países de Europa.^{43 57}

Durante dicha fase se llevaron a cabo estudios de efectos adversos y farmacocinéticos, obteniéndose a partir de estos últimos, información de gran utilidad para la práctica clínica, como por ejemplo: vía de administración mas idónea, dosis, forma farmacéutica más convenientes, etc.⁶⁰

Efectos adversos: se evalúa la toxicidad aguda y a largo plazo, enfocando principalmente, la atención de aquellos órganos de los cuales, por la estructura química, origen y estudios previos del producto en animales, se supone que pueden ser órganos blancos (tabla 2).¹⁷ Ejemplo: en aquellos productos derivados de la bleomicina o emparentados químicamente, se estudiará con mayor cautela la posible aparición de trastornos respiratorios, el electrocardiograma y otros estudios que midan la función cardíaca serán de rigor, cuando se trata de derivados antraciclínicos.^{21 50}

Pero además, se deberá vigilar extremadamente al pa-



TAULA 2
Criterios de toxicidad *

Signos	Medida	Grados de toxicidad				
		0	1	2	3	4
Hematológicos	G.B. $\times 10^9$	≤ 4.0	$3.0 < 4.0$	$2.0 < 1.0$	$1.0 < 2.0$	< 1.0
	Neut. $\times 10^9$	≥ 1.9	$1.5 < 1.9$	$1.0 < 1.5$	$0.5 < 1.0$	< 0.5
	Plaquet. $\times 10^9$	≥ 130	$90 < 130$	$90 < 90$	$25 < 50$	< 25
	Hgb. Hematócrito: Clínica:	≥ 11 ≥ 32	$9.5 - 10.9$ $28 - 31.9$	< 9.5 28	Sint.: anemia Req. Transfusiones	
	Hemorragia Infección	No No	Minima No. tratam. activo	Moderada. No debilitante Req. Trat. Activo	Debilitante Debilitante	Amenaza vida Amenaza vida
Urinarios	BUN mg: Creatinina Albuminaria Hematuria	< 20 < 1.2 Neg. Neg.	$21 - 40$ $1.3 - 2.0$ 1+ Microscópica	$41 - 60$ $2.1 - 4.0$ 2+ - 3+ Microscópica	> 60 > 4.0 4+ Microscópica Coagulos	Sintomático Uremia Con uropatía obstructiva
Hepáticas	SGOT Fosfatasa alcalina Bilirrub. Clínica	< 1.5 de N < 1.5 de N < 1.5 de N	1.5 a $2N$ 1.5 a $2N$ 1.5 a $2N$	2.1 a $5N$ 2.5 a $5N$ 2.1 a $5M$	$> 5N$ $> 5N$ $> 5N$ Precoma	Coma hepático
Otras toxicidades gastrointestinales	Náuseas y vómitos	No No	Náuseas Malestar	N y V controlables Ulceración puede comer Con deshidratación	Vómito intratable Ulceración. No puede comer Microscópicamente sangui-nolenta	
	Estomatitis Diarrea	No	Sin deshidratación			
Pulmonares	Funcionalidad respiratoria	Normal	25-50 % disminución de capacidad. Difusión O ₂ de Cap. vital Síntomas leves	> 50 % dismin. de cd. de O ₂ o CV Síntomas moderados	Síntomas severos O ₂ intermitente	Ventilación asistida u O ₂ continua
	Clínica					
Cardíacos		Normal	Cambios ST-T taquicardia sinusal 110 en reposo	Arritmias auriculares. Extrasístoles ventriculares unifocales	Insuf. cardíaca leve. Extrasístoles ventriculares multifocales. Pericarditis	Insuf. cardíaca refractaria o severa. Taquicardia ventricular. Taponamiento

* Según pautas del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU.
(Bethesda, Maryland, U.S.A) 36.

Neurológicos	Neuropatía	Ninguno	Disminución reflejos. (Osteotendinosos profundos). Parestesias leves. Constipación leve	Ausencia reflejos osteotendinosos profundos. Parestesias severas. Constipación severa	Pérdida sensorial inhabilitante. Severo dolor neurítico. Constipación. Debilidad severa. Disfunción vesical	Disfunción respiratoria secundaria o debilidad. Constipación que requiere cirugía. Parálisis, confinado a la cama o carrito
	Sistema nervioso central	Ninguno	Ansiedad leve	Ansiedad severa	Confuso o maníaco. Depresión severa	Ataques
		Depresión	Depresión leve. Cefalea leve. Letargia	Depresión moderada. Cefalea moderada. Somnolencia, temblor. Hiperactividad leve	Cefalea severa. Disfunción de cuerdas. Confinado a cama por disf. del SNC	Suicida
						Coma
Cutáneos		Normal	Eritema transitorio. Pigmentación, atrofia. Alopecia leve	Vesiculación. Fibrosis subepidérmica. Alopecia severa	Ulceración. Necrosis	
Alérgicos		Ninguno	Rush transitorio. Fiebre 38 °C (producida por la droga)	Urticaria. Fiebre 38 °C (producida por la droga). Broncoespasmo leve	Enfermedad sérica. Broncoespasmo que requiere medicación parenteral	Anafilaxia
Fiebre		< 37.5 °C	< 38 °C	> 38 °C	Severa con chuchos (< 40 °C)	Fiebre con hipotensión
Toxicidad local		Ninguno	Dolor	Dolor-flebitis		

1. El grado de toxicidad debe reflejar el grado más severo que apareció durante el periodo evaluado y no el promedio.
2. Cuando hay dos criterios para juzgar toxicidad (por ej.: si el grado de toxicidad de la neutropenia y la leucopenia difieren) se debe colocar el grado de toxicidad más severa.
3. El grado de toxicidad es 5. si causó la muerte del paciente.
4. Si la toxicidad no está marcada en esta tabla, recurrir a las guías de toxicidad o al director del estudio.

culares, es decir, propios del fármaco en cuestión, Se vigilará también la aparición de fenómenos de alergia e idiosincrasia, y otras reacciones no descritas en estudios previos. Es importante tabular ordenadamente todos los datos referentes a toxicidad que se obtengan y buscar relacionarlos con otros parámetros que concomitantemente se hallan en estudio, como ser dosis, vía de administración, y ver si existe en algún caso alguna relación de causa-efecto que permita en un futuro, evitar un determinado efecto indeseable modificando la vía de administración, o saber que por encima de una dosis determinada efectos perjudiciales para el paciente, etc., pueden aparecer.

Simultáneamente se llevan a cabo durante esta fase estudios de farmacocinética. Al iniciar estos estudios se conocen las características farmacocinéticas en especies animales inferiores. . El primer problema que se plantea, es cual debe ser la dosis inicial y de qué manera se calculará la progresión de la dosis. En oncología este problema no es de tanta trascendencia ya que se le suministran al paciente dosis supuestamente terapéuticas. Al suministrar las primeras dosis, surgen el estudio del primer capítulo de la farmacocinética: la absorción, debe recordarse que la mayor o menor rapidez de absorción determina en gran parte el período latente entre la administración del fármaco y el comienzo de su efecto. La elección de la vía por la cual se suministrará el producto puede ser modificada por consideraciones sobre la absorción medicamentosa.

Los principios de farmacocinética tienen amplia utilidad como guía del tratamiento, sin embargo, estos principios son fidedignos sólo si se aplican percatándose de presuposiciones sobre las cuales se fundan.

Si el estudio se lleva a cabo en un centro tecnológicamente bien equipado se pueden realizar análisis de las concentraciones del fármaco en sangre a distintos intervalos de tiempo, lo

cual permite establecer su concentración máxima, el tiempo que transcurre desde que se suministra el producto hasta llegar a tal concentración, su vida media y el tiempo de permanencia del fármaco en la sangre.

Es decir que al culminar la fase I, se debe conocer qué efecto tóxico del fármaco es el más frecuentemente observado, también se obtendrán datos farmacocinéticos de incuestionable valor clínico, sumándose en el caso de la oncología, su capacidad terapéutica.³⁵

Fase II: es el ensayo inicial de un fármaco como medio terapéutico (preventivo o diagnóstico). Incluye ensayos iniciales en pequeños grupos de pacientes con enfermedad bien determinada.

Estos estudios se realizan en enfermos rigurosamente controlados y son por lo general de tipo abierto, siendo los cometidos de la fase II obtener más datos sobre la tolerancia humana y establecer el potencial terapéutico. Es posible confeccionar curvas dosis-tolerancia y curvas dosis-efectos terapéuticos, intentando luego relacionarlas para proceder si el fármaco es aceptable o no.

En oncología clínica se confeccionan protocolos investigativos, los cuales están divididos en distintos ítems. Por ejemplo criterios de inclusión. Es decir que los pacientes que ingresen al protocolo deberán reunir ciertas condiciones para poder utilizar en ellos dichos tratamientos. Uno de los criterios más importantes en oncología es la corroboración histológica de la patología de base, siendo otros, por ejemplo: un determinado estado clínico (tabla 3) una expectativa de vida mayor a treinta días, la inexistencia de tratamientos previos en un lapso de tiempo, habitualmente en las tres semanas previas, y fundamentalmente tener un protocolo objetivamente evaluable.^{36 37 39 43}